

Demir eksikliği anemisi ve tedavisinin P dalga süreleri ve diyastolik fonksiyon parametreleri üzerine etkileri

The effects of iron deficiency anemia and its treatment on P wave durations and parameters of diastolic function

Hakkı Şimşek¹, Hasan Ali Gümrükçüoğlu², Yüksel Kaya³, Musa Şahin⁴, Mustafa Tuncer⁵,
Cengiz Demir⁶, Yılmaz Güneş⁷

¹Osmaniye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Osmaniye, Türkiye

^{2,3,4,5,7}Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, Van, Türkiye

⁶Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu makalenin amacı kronik demir eksikliği anemisinin (DEA) hastaların sol ventrikül (SV) diyastolik fonksiyon parametreleri ile P dalga sürelerine etkisi ve anemi tedavisinin bu parametreler üzerinde yapabileceği değişiklikleri araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya kalp-damar hastalığı olmayan 56 kronik DEA hastası ve 50 sağlıklı birey alındı. Vakalar başlangıçta ve anemi tedavi edildikten sonra anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirildi. TTE ile konvansiyonel parametrelerin yanı sıra doku doppler yapıldı. 12 derivasyonlu EKG de en uzun P dalga süresinden (Pmaks) en kısa P dalga süresi (Pmin) çıkarılarak P dalga dispersiyonu (PDD) hesaplandı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre, DEA hastalarında sol atriyum (SA) çapı (p=0.02), sol ventrikül diastol sonu çapı (LVDÇ) (p=0.001), diastolik disfonksiyon sıklığı (p=0.02), Pmaks (p=0.002) ve PDD (p=0.001) anlamlı derecede artmıştı. Korelasyon analizi ile diastolik disfonksiyon sıklığının (r=0.231, p=0.02) ve PDD'nin (r=0.367, p=0.001) anemi derinliğiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı. Tedavi öncesiyle kıyaslandığında tedavi sonrasında SA çapı (p=0.001), LVDÇ (p=0.001), diastolik disfonksiyon sıklığı (p=0.001), Pmaks (p=0.001), Pmin (p=0.001) ve PDD (p=0.001) anlamlı derecede azalmıştı.

Sonuç: DEA'nin şiddetine paralel olarak PDD, sol kalp boyutları ve SV diyastolik disfonksiyon sıklığının arttığı gözlemlendi. Aneminin tedavisiyle bozulan bu değişkenlerde düzelleme sağlandı. *Klin Den Ar Derg 2010; 1(3): 187-194*

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, diyastolik disfonksiyon, P dalga dispersiyonu

ABSTRACT

Objectives: We aimed to compare P wave variables and LV diastolic function between patient with iron deficiency anemia (IDA) and healthy control group and to investigate the effects of anemia treatment on these parameters.

Materials and methods: The study included 56 patients having IDA without cardiovascular disease and 50 healthy subjects. The cases were evaluated with clinical examination, ECG and transthoracic echocardiography (TTE) before and after treatment of IDA. Tissue Doppler imaging was assessed in addition to conventional TTE. The difference between maximum (Pmax) and minimum P wave duration on the 12-leads ECG was defined as PWD.

Results: Compared to control group left atrium (LA) diameter (p=0.02), left ventricular enddiastolic diameter (LVED) (p=0.001), frequency of LV diastolic dysfunction (LVDD) (p=0.02), Pmax (p=0.002) and PWD (p=0.001) were significantly increased in patients with IDA. Correlations analysis revealed that PWD (r=0.367, p=0.001) and frequency of LVDD (r=0.231, p=0.02) were significantly correlated with severity of anemia. Compared to pre treatment period; LA diameter (p=0.001), LVED (p=0.001), frequency of LVDD (p=0.001), Pmax (p=0.001), Pmin (p=0.001) and PWD (p=0.001) were significantly decreased after treatment.

Conclusion: IDA may be associated with increased PWD, left heart dimensions and frequency of LVDD in paralel with severity of anemia. These parameters may improve with treatment of anemia. *J Clin Exp Invest 2010; 1(3): 187-194*

Key words: Iron deficiency anemia, diastolic dysfunction, P wave dispersion

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Hakkı Şimşek, Osmaniye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Osmaniye, Türkiye

Email: dr.hsimsek@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 21.07.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 28.10.2010

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2010, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Anemi olumsuz kardiyovasküler sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür.¹ Moleküler mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber kronik aneminin sol ventrikül hipertrofisine ve kalp yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir.² Demir eksikliği anemisi (DEA) ise genel popülasyonda aneminin en sık görülen nedenidir. Bireylerdeki demir miktarı kardiyovasküler sağlıkta önemli rol oynayabilir, eksikliği ya da fazlalığı da önemli problemlere yol açabilir. Demir eksikliğininden neden olduğu kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma doku hipoksisine yol açar ve çeşitli hemodinamik ve nonhemodinamik kompensatuar mekanizmaları harekete geçirir. Hemoglobinin (Hb) konsantrasyonu 10g/dl nin altına düşünce nonhemodinamik mekanizmalar yetersiz kalır ve hemodinamik mekanizmalar devreye girer.³ Hemodinamik kompensatuar mekanizmalardan en önemlisi artmış kardiyak outputtur.⁴ Ayrıca karotisteki kemoreseptörlerin uyarılması, solunumsal ve kardiyovasküler reflekslerin uyarılmasıyla sonuçlanan otonomik tonüs değişikliklerine yol açarak kalp hızında artışa yol açar.⁵

Uzun dönemde bu hemodinamik değişiklikler kalbin işyükü ve volüm yükünü artırarak, miyositlerin ve damarların remodelingine neden olarak kalbin progresif olarak büyümesine ve diastolik disfonksiyonun önemli nedenlerinden olan sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar.⁶

Son yıllarda AF gelişimini önceden tahmin edebilmek için bazı yöntemler geliştirilmiş, P dalga dispersiyonu (PDD) invazif olmayışı ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile yaygın olarak kabul görmüştür.⁷ Yapılan çalışmalarda PDD nun uzamasının AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁸

Bu çalışmada primer kalp hastalığı ve hipertansiyonu olmayan, kronik DEA li hastalarda aneminin diastolik fonksiyonlar ve P dalga süreleri üzerine etkilerini ve anemi tedavisiyle oluşabilecek değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemize herhangi bir nedenle başvurmuş olup Hb, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobinin konsantrasyonu (MCHC), ferritin ve periferik yayma bulgularına göre kronik demir eksikliği anemisi tanısı konan, Hb değeri 10 g/dl'nin altında olan 56 hasta ve 50

sağlıklı gönüllü alındı. Akut gelişen anemiler, vitamin B12 veya folik asit eksikliği, talasemi, orak hücreli anemi, iskemik kalp hastalığı, yapısal kalp hastalığı, sinüs ritmi dışında ritim varlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, hipo-hipertiroidizm veya herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tamamı başlangıçta anamnez, kardiyak risk faktörleri ve sistem sorgusu, kan basıncı, nabız ve sistemik fizik muayene ile değerlendirildi, 12 derivasyonlu EKG ve transtorasik eko çekildi. +2 değerlikli oral demir preparatı verildikten 6 ay sonraki kontrollerinde hemoglobin değerleri kadınlarda 12g/dl, erkeklerde ise 13 g/dl den yüksek olanlar fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile tekrar değerlendirildi. Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04.02.2009 tarihinden yapılan, 2009/01 numaralı toplantısında görüşülerek onaylandı.

Elektrokardiyografi

EKG kayıtları 12 derivasyonlu olarak bütün olgularda sırtüstü yatar pozisyonda, 10 dk istirahatten sonra Marquette Case, Hellige Medical System, Cardiosmart EKG cihazı ile 50 mm/sn hızında ve 20 mm/mV amplitüdünde alındı. P dalga sürelerinin ölçümleri olguların klinik durumlarını bilmeyen iki araştırmacı tarafından farklı zamanlarda ve birbirlerinin ölçüm sonuçlarından habersiz olarak mercek yardımı ile manuel olarak değerlendirildi. P dalgasının çıkan kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta P dalgasının başlangıcı, inen kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta ise P dalgasının sonu olarak kabul edildi. P dalgasının net olarak seçilebildiği tüm derivasyonlardan (≥ 10 derivasyon) ölçüm alındı. PDD en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki fark olarak hesaplandı. Ölçümlerin net olmadığı derivasyonlar çalışmaya alınmadı.

Ekokardiyografi

Bütün hastalara standart olarak Vivid 3 (General Elektronik, Norway) ekokardiyografi cihazı 3 MHz transducer kullanılarak TTE yapıldı. Tüm bireylerde istirahat halinde sol lateral dekübit pozisyonunda 2 boyutlu TTE kayıtları parasternal ve apikal görüntülerden Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartlarına uygun olarak alındı.⁹ Her bir denek için M-modu, B-modu ve pulse ve sürekli dalga Doppler ve doku dopler kayıtları elde edildi.

Parasternal uzun eksen görüntüde M-mod kayıtlar kullanılarak sol ventriküler kavite sistolik ve diyastolik boyutları, sol atriyum çapı, aort çapı, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü.

Mitral akım PW Doppler incelemesi, apikal 4 boşluk görüntüde örneklem hacmi mitral yaprakçıkların uçları arasına konularak yapıldı. Transmitral akım taramalarından aşağıdaki değişkenler ölçülmüştür: Apikal 4 boşluk görüntüden erken diyastolik dalga hızı (E), atriyal kontraksiyondaki geç dalga hızı (A), E/A oranı, E dalgasının yavaşlama zamanı (EDZ) ölçülürken apikal 5 boşluk görüntüden ise izovolemik gevşeme zamanı (İVGZ) ölçüldü.

Pulse DDG ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden ve lateral mitral annular bölgeye 5 mm örneklem hacmi yerleştirilerek elde edildi. Sistolik miyokardiyal hız (Sm), erken diastolik (Em) ve geç diastolik (Am) miyokardiyal hızları ölçüldü.

Çalışmamızda EDZ \leq 200 msn, İVGZ \leq 100 msn, E/A $>$ 1 olan ve lateral Em $>$ 8 m/sn olan hastalar normal diyastolik fonksiyonu olanlar olarak kabul edildi. EDZ $>$ 200 msn, İVGZ $>$ 100 msn, E/A $<$ 1 olan ve lateral Em $<$ 8 m/sn olan hastalar evre-1 diyastolik fonksiyon bozukluğu, EDZ \leq 200 msn, İVGZ \leq 100 msn, E/A $>$ 1 olan ve lateral Em $<$ 8 m/sn olan hastalar evre-2 diyastolik fonksiyon bozukluğu, E/A $>$ 2, EDZ $<$ 150 msn olan ve lateral Em $<$ 8 m/sn hastalar evre-3 diyastolik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı. Tüm ölçümler 3 kardiyak sıklus izlenip ortalaması alınarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma veya sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız grup karşılaştırma-

ları Student's t- test ve Ki-Kare testi ile yapıldı. Tedaviden sonra parametrelerde oluşan değişiklikler paired t- testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyonlar Pearson bağıntı analizi ile değerlendirildi. P $<$ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 16.0 paket yazılımı kullanıldı.

BULGULAR

DEA hastaları ile kontrol grubundaki bireyler arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark yoktu. DEA hastalarındaki Hemoglobin değerleri 4.7-10.0 g/dl aralığındaydı (Tablo 1) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEA hastalarında EDZ, İVGZ, E, A, Am, sol atriyum (SA) çapı, sol ventrikül diastol sonu (SVDS) çapı, diastolik disfonksiyon sıklığı (Tablo 2) ortalama kalp hızı, maksimum P dalga süresi ve PDD anlamlı derecede artmıştı (Tablo 3). 6 aylık oral +2 değerlikli demir preparatı tedavi sonrası Hemoglobin değerleri 12-15.5 g/dl aralığındaydı.

Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında tedavi sonrasında, EDZ, İVGZ, E, A, Em, Em/Am, SA çapı, sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çapları (Tablo 2), ortalama kalp hızı, maksimum ve minimum P dalga süreleri ve PDD anlamlı derecede azalmıştı (Tablo 3). Tedavi öncesi diastolik disfonksiyon saptanan 6 hastanın 4 ünde tedavi sonrası diastolik fonksiyonlar normale dönmüştü. (Tablo 2).

Korelasyon analizi ile DEA nin SVDS çapı, SA çapı, Pmaks, kalp hızı, PDD, İVGZ, EDZ vedyastolik disfonksiyon ile anlamlı derecede korele olduğu saptandı (p $<$ 0.05) (Tablo 4).

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi olan hastaların (DEA) ve kontrol grubunun demografik özellikleri, kan basıncı ve hematolojik değerlerinin karşılaştırılması.

| | DEA-TÖ (n=56) | DEA-TS (n=56) | Kontrol grubu (n=50) | *P ₁ | **P ₂ | ***P ₃ |
|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Yaş (yıl) | 35.6 \pm 11.5 | 35.6 \pm 11.5 | 37.3 \pm 5.6 | 1 | 0.352 | 0.352 |
| Cinsiyet (Erkek, %) | 16 (28.6%) | 16 (28.6%) | 13 (26%) | 1 | 0.767 | 0.767 |
| VKİ (kg/m ²) | 23.2 \pm 3.2 | 23.2 \pm 3.2 | 24 \pm 1.8 | 1 | 0.126 | 0.126 |
| Sigara (n,%) | 20(35.7%) | 20(35.7%) | 17(34%) | 1 | 0.853 | 0.853 |
| Sistolik KB | 118.3 \pm 9.2 | 117.9 \pm 8.6 | 118 \pm 9.3 | 0.619 | 0.866 | 0.789 |
| Diastolik KB | 73.8 \pm 8.3 | 72.8 \pm 7.9 | 73.3 \pm 7.8 | 0.712 | 0.732 | 0.712 |
| Hemoglobin (mg/dl) | 7.6 \pm 1.6 | 13 \pm 0.9 | 14.1 \pm 0.4 | $<$ 0.001 | $<$ 0.001 | $<$ 0.011 |
| Hematokrit | 24.6 \pm 5.3 | 39.2 \pm 2.7 | 40.3 \pm 1.7 | $<$ 0.001 | $<$ 0.001 | 0.016 |

DEA-TÖ: Demir eksikliği anemisi- Tedavi öncesi, DEA-TS: Demir eksikliği anemisi- Tedavi sonrası, VKİ: Vücut kitle indeksi, KB: Kan Basıncı

*DEA tedavi öncesi-sonrası farkı, **DEA tedavi öncesi kontrol grubu farkı, ***DEA tedavi sonrası kontrol grubu farkı

Tablo 2. Çalışma gruplarının ekokardiyografik değişkinlerinin karşılaştırılması

| | DEA-TÖ (n=56) | DEA-TS (n=56) | Kontrol grubu (n=50) | *P ₁ | **P ₂ | ***P ₃ |
|--------------|---------------|---------------|----------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| SA Çapı (cm) | 3.6±0.4 | 3.3±0.4 | 3.4±0.1 | <0.001 | 0.021 | 0.066 |
| SVDSÇ (cm) | 5±0.4 | 4.7±0.5 | 4.8±0.2 | <0.001 | <0.001 | 0.072 |
| SVSSÇ (cm) | 3.2±0.3 | 3.1±0.5 | 3.3±0.2 | 0.05 | 0.354 | 0.005 |
| EF (%) | 66.1±3.4 | 63.1±2.4 | 63.2±2.2 | 0.05 | 0.048 | 0.780 |
| İVS (cm) | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 | 0.07 | 0.888 | 0.051 |
| PW (cm) | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 | 0.55 | 0.154 | 0.057 |
| M-E (m/sn) | 1±0.2 | 0.9±0.1 | 0.8±0.1 | <0.001 | <0.001 | 0.148 |
| M-A (m/sn) | 0.8±0.2 | 0.7±0.1 | 0.6±0.1 | <0.001 | <0.001 | 0.036 |
| E/A | 1.3±0.3 | 1.3±0.2 | 1.3±0.1 | 0.624 | 0.606 | 0.291 |
| EDZ (msn) | 201±26 | 179.5±34 | 178±8.9 | <0.001 | <0.001 | 0.882 |
| İVGZ (msn) | 94.6±20 | 86.9±11.7 | 77±8.2 | <0.001 | <0.001 | 0.001 |
| Em (cm/sn) | 15.7±4.3 | 14.7±2.9 | 15.3±2.6 | 0.012 | 0.540 | 0.298 |
| Am (cm/sn) | 9.2±2.8 | 9.4±1.6 | 7.7±1.5 | 0.530 | 0.001 | 0.001 |
| Em/Am | 1.8±0.8 | 1.6±0.4 | 2.1± | 0.002 | 0.115 | 0.001 |
| DDF (n,%) | 6(10.7 %) | 2 (3.6 %) | 0 | 0.001 | 0.017 | 0.177 |

SA: Sol Atriyum, SVDSÇ: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çap, SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, İVS: İnter Ventriküler Septum, PW: Arka Duvar, EDZ: E dalgası Deselerasyon Zamanı, İVGZ: İzovölümetrik Gevşeme Zamanı, DDF: Diyastolik disfonksiyon

DEA-TÖ: Demir eksikliği anemisi- Tedavi öncesi, DEA-TS: Demir eksikliği anemisi- Tedavi sonrası, VKİ: Vücut kitle indeksi, KB: Kan Basıncı, *DEA tedavi öncesi-sonrası farkı, **DEA tedavi öncesi kontrol grubu farkı, ***DEA tedavi sonrası kontrol grubu farkı

Tablo 3. Çalışma gruplarının elektrokardiyografik bulgularının karşılaştırılması.

| | DEA-TÖ (n=56) | DEA-TS (n=56) | Kontrol grubu (n=50) | *P ₁ | **P ₂ | ***P ₃ |
|-----------------|---------------|---------------|----------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Nabız (atım/dk) | 84.2±8.5 | 73.5±5.8 | 69±4.4 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Pmax | 92.9±14.6 | 82.4±8.8 | 85.8±6.7 | <0.001 | 0.002 | 0.062 |
| Pmin | 47.7±10.4 | 41.4±7.1 | 44.9±9.1 | <0.001 | 0.148 | 0.030 |
| PDD | 45.9±7.0 | 38.9±5.8 | 40.1±5.6 | <0.001 | <0.001 | 0.078 |

PDD: P dalga dispersiyonu, Pmax: Maksimum P dalga süresi, Pmin: Minimum P dalga süresi.

DEA-TÖ: Demir eksikliği anemisi- Tedavi öncesi, DEA-TS: Demir eksikliği anemisi- Tedavi sonrası, VKİ: Vücut kitle indeksi, KB: Kan Basıncı

*DEA tedavi öncesi-sonrası farkı, **DEA tedavi öncesi kontrol grubu farkı, ***DEA tedavi sonrası kontrol grubu farkı

Tablo 4: DEA ile aralarında anlamlı derecede korelasyon saptanan elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreler ve anlamlılık dereceleri

| | r | p |
|-----------------|-------|--------|
| PDD | 0,367 | <0,001 |
| Pmax | 0,293 | 0,002 |
| DDF | 0,231 | 0,017 |
| SVDSÇ (cm) | 0,381 | <0,001 |
| SA Çapı (cm) | 0,224 | 0,021 |
| DZ (msn) | 0,489 | <0,001 |
| İVGZ (msn) | 0,486 | <0,001 |
| Nabız (atım/dk) | 0,744 | <0,001 |

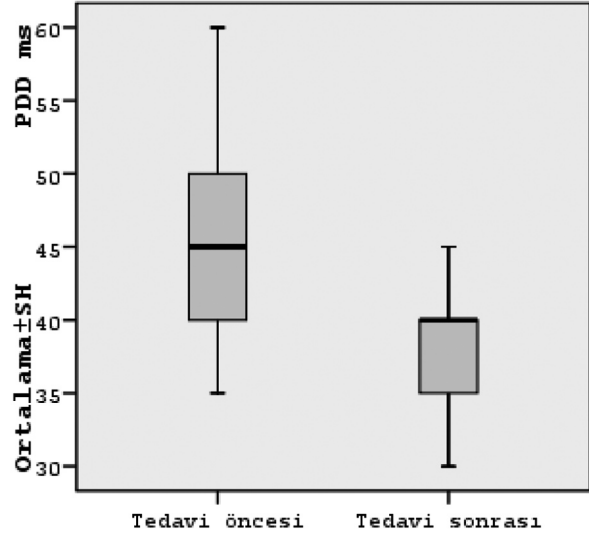
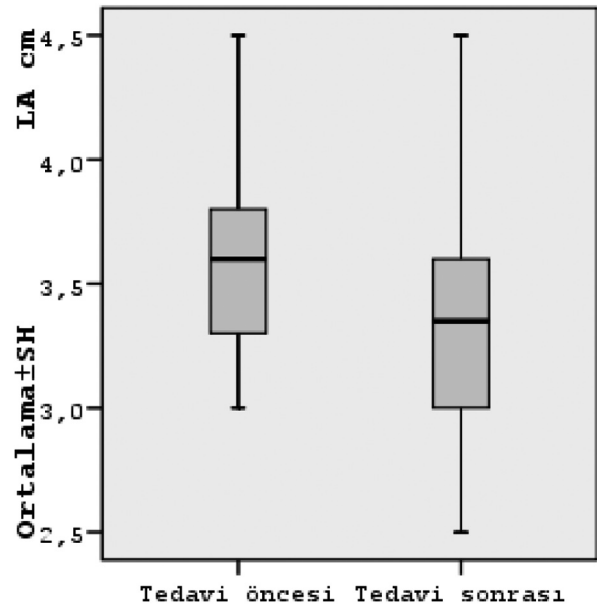
DDF: Diyastolik disfonksiyon, SVDSÇ: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çap, SA: Sol Atriyum, DZ: Deselerasyon Zamanı, İVGZ: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı, PDD: P dalga dispersiyonu.

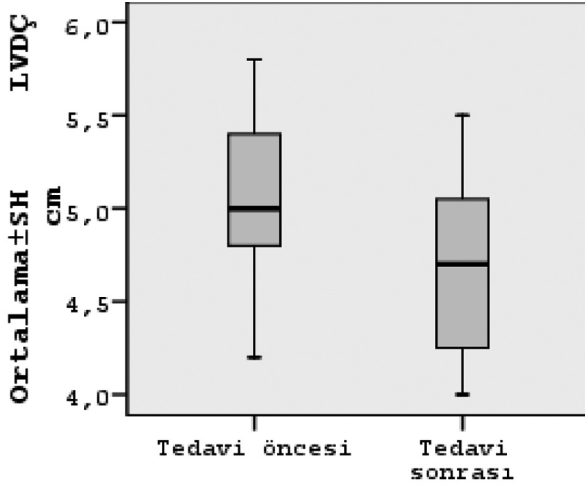
TARTIŞMA

Çalışmamızda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında DEA hastalarında maksimum P dalga süresi, PDD, sol kalp boşluklarının çapları ve sol ventrikül diastolik disfonksiyon sıklığı anlamlı derecede artmıştı ve DEA'nin tedavisi ile bu parametrelerde anlamlı derecede düzelme saptandı.

Aneminin kardiyak rahatsızlıkları ve ölümü artırdığına dair kanıtlar mevcuttur.¹⁰ Örneğin kronik böbrek hastalarında anemi kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörü kabul edilmektedir.¹ Yine kalp yetmezliği hastalarında anemi varlığı artmış hastalık ile ilişkili bulunmuştur.¹¹ Anemide baskılanmış oksijen dağıtım kapasitesi doku ve organ hipoksisine dolayısıyla myosit disfonksiyonuna yol açar. Demir molekülleri myoglobini bağladığından vücuttaki total demir azaldığında miyositlerin dolaşımdaki hemoglobinden oksijen alabilme kapasitesi daha da bozulabilir. Aneminin indüklediği doku hipoksisini kompanse etmek için çeşitli hemodinamik ve nonhemodinamik kompanse mekanizmalar harekete geçer. Artmış kan volümü ve prelod ve azalmış afterlod kardiyak output artışı ile sonuçlanır. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ve hipoksiye duyarlı kemoresptörlerin uyarılmasının yol açtığı kalp hızı artışı da output artışına katkıda bulunur.⁴ Uzun dönemde bu hemodinamik de-

ğişiklikler miyositlerin ve damarların remodelingine neden olarak kalpte progresiv olarak büyümeye, sol ventrikül hipertrofinesine (LVH) ve kalp yetmezliğine yol açar.⁶

**Şekil 1.** Tedavi öncesi ve sonrası P dalga dispersiyonu (PDD) değerleri, (p=0.001), SH: standart hata**Şekil 2.** Tedavi öncesi ve sonrası sol atriyum (LA) çaplarının karşılaştırılması (p=0.001), SH: standart hata



Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül diastol sonu çapları (LVDC) değişimi, (p=0.001), SH: standart hata

Atriyum içi ve atriyumlar arası iletim süresinin uzaması ve sinüs uyarılarının homojen olmayan yayılımının AF'nin elektrofizyolojik özellikleri olduğu bilinmektedir.^{12,13} Kronik anemide olduğu gibi artmış kalp boşluk çapları,¹³ basınç ya da volüm yükü¹⁴ ile otonom sinir sistemi aktivasyonundaki değişikliklere bağlı atriyumların mikro yapısının değişmesi ve benzer olmayan anizotropik özellikleri, bu homojen olmayan yayılımdan sorumlu tutulmaktadır.^{14,15} P dalga dispersiyonu; bu anormal ileti paterninin 12 derivasyonlu elektrokardiyografideki yansımaları olup, en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. P dalga dispersiyonu atrial refrakterlikteki heterojenitenin bir ölçüsü olup, P dalga dispersiyonundaki uzama intraatriyal ve interatriyal nonuniform iletimi göstermektedir.¹⁶ P dalga dispersiyonu (PDD) atriyal fibrilasyon gelişimini öngörücü değere sahip basit bir elektrokardiyografik belirteçdir. Son zamanlarda PDD'nin 12 derivasyonlu EKG'de atriyal fibrilasyon riskinin hesaplanabilmesine olanak veren noninvaziv bir belirleyici olduğu ifade edilmektedir.^{7,17,18} Yapılan çalışmalarda P dalga dispersiyonunun uzamasının AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁸ Birçok çalışma altta yatan kalp hastalığı olmayanlarda bile PDD'nin AF için öngörücü değere sahip olduğunu göstermiştir.¹⁸ Kardiovasküler hastalıklardan ayrı olarak obezite, yüksek rakım, alkol ya da kafein alımı gibi birçok durumun PDD'ni etkilediği gösterilmiştir.¹⁹⁻²² Fakat literatürde DEA

nin P dalga süreleri ile ilişkisini gösteren yeterli düzeyde çalışma yoktur.

Çalışmamızda DEA grubunda sol ventrikül diastolik disfonksiyon sıklığı anlamlı derecede artmıştı. DEA hastalarının 6'sında (%10.7), tedaviden sonra ise bu 6 hastanın sadece 2'sinde (%3.6) evre-1 diastolik disfonksiyon saptandı. Anemi derinliği arttıkça LV diastolik fonksiyon parametrelerinde bozulmanın arttığı saptandı.

DEA ile diastolik disfonksiyon arasındaki ilişki birçok mekanizma ile açıklanabilmektedir.^{23,24} Aneminin indüklediği doku hipoksisi diastolik fonksiyonları bozabilir. Miyokardiyal iskeminin erken evresinde sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce diastolik disfonksiyon gelişir, çünkü sol ventrikül diastolik fonksiyonları iskemiyeye sistolik fonksiyonlardan daha duyarlıdır. Kalp kası kontraksiyon ve relaksasyon fazlarının, relaksasyon fazı enerji bağımlıdır. Azalan eritrosit kitlesi nedeniyle kanın oksijen ve metabolitleri taşıma kapasitesi azalır. Vücutta desilitre başına en fazla oksijen ve metabolit tüketen organlardan biri olan kalbe yeterince oksijen sunumu yapılamaz. Buna bağlı olarak da yeterli enerji üretimi sağlanamaz. Kalp de bir çizgili kas olduğu için kendisine yeterince oksijen gelmediğinde ilk olarak enerji bağımlı süreç olan relaksasyon etkilenenektir.²³ Relaksasyon ise kalbin diastolik özelliklerini yansıtmaktadır. Bizim çalışmamız da bu teoriyi desteklemektedir. Yine kronik anemiye adaptasyon sürecinde artmış sempatik ve inotropik aktivite miyokard üzerinde ilave stres oluşturup miyositlerde remodelinge yol açabilir. Anemi ayrıca direkt miyokardiyal toksite ve iskemi ile sonuçlanan çok sayıda hormonal ve metabolik etkiye sahiptir.²⁴ Bu yüzden subendokardiyal iskemi, artmış kalp hızı ve volüm yükü anemi ilişkili diastolik disfonksiyona katkıda bulunabilir.

Bahl ve ark'nın 31 kronik anemili hastayı değerlendirdikleri çalışmada²⁵ gösterildiği gibi çalışmamızda DEA hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik fonksiyonları gösteren sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) nda hafif artış olmakla beraber anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası da sistolik fonksiyonlarda belirgin değişim saptanmadı.

LA çapının normal sınırlarda olmakla beraber, DEA grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede arttığı ve tedavi sonrası önemli derecede küçülme olduğu saptandı. LA çapındaki bu değişiklik-

lerin anemi derinliği ve diastolik disfonksiyon varlığıyla anlamlı derecede korele olması LA çap artışının diastolik disfonksiyondan ve kompensatuar hacim artışından kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir. Şan ve ark'nın yaptığı, yirmi beş sickle cell anemili hastanın ekokardiyografik olarak incelendiği çalışmada, anemi olan grupta bizim verilerimize benzer olarak sol atriyumun kontrol grubuna göre daha büyük olduğu saptanmıştır.²⁶

LV sistol sonu çapında kontrol ve anemi grupları arasında ve tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark yoktu. Fakat diastol sonu çapta anemi grubunda normal sınırlarda olmakla beraber kontrol grubuna oranla önemli oranda artmıştı ve tedavi sonrasında öncesine kıyasla anlamlı derecede azalma saptandı. Anemide sol ventrikül enddiastolik çapının artmasının altında yatan mekanizma; anemili hastalarda önyükün artması ve periferik direnç düşmesinden dolayı atım hacmi ve kardiyak debinin artması olabilir. Metabolik ihtiyaçtan dolayı periferik direnç ve ardyük düşerken kardiyak dilatasyon meydana gelir.

Çalışmamızda DEA hastalarında maksimum P süresi ve PDD kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmıştı ve anemi düzeldikten sonra maksimum ve minimum P dalga süreleri ve PDD da anlamlı derecede azalma saptandı. Anemi derinliği artıkça PDD nun artığı saptandı.

Sol ventrikül diastolik disfonksiyonunda PDD nun artığı gösterilmiş²⁷ olup çalışmamızdaki artmış sol ventrikül diastolik disfonksiyon sıklığı, P dalga süreleri ve PDD nundaki bu artıştan sorumlu mekanizma olabileceğini bizlere düşündürmüştür.

DEA hastalarında P dalga süreleri ve PDD artışından sorumlu bir diğer mekanizma artmış sempatik aktivite ve otonomik disfonksiyon olabilir. Artmış sempatik aktivitenin PDD nunda artışa yol açtığı bilinmektedir.²⁸ DEA hastaların kan ve idrarındaki artmış norepinefrin düzeyleri sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artığının kanıtıdır.⁴ Çalışmamızda kontrol grubuna göre artmış olan kalp hızı da DEA inde artmış sempatik aktivasyon göstergelerinden biridir. Otonomik disfonksiyonun P dalga süreleri ve dispersiyonunu etkilediğini destekleyen çalışmalar mevcuttur.²⁹ DEA inde kardiyak disfonksiyonun göstergesi olan kalp hızı değişkenliğinin (HRV) etkilediği gösterilmiştir.³⁰ Tuncer ve ark. nin yaptığı çalışmada ise hastanede yatmakta olan DEA hastalarında HRV nin etkilenmediği gösteril-

miştir.³¹ DEA sinde otonomik disfonksiyon gelişmesinin nedeni dokulardaki düşük oksijen basıncının tetiklediği refleksler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁵

Çalışmamızda saptadığımız SA büyümesi PDD artışından sorumlu üçüncü mekanizma olabilir. Geniş ölçekli prospektif çalışmalar M-mod anteroposterior SA çapı ile AF gelişme riski arasında ilişkiyi göstermişlerdir.^{32,33} Güntekin ve ark.nın yaptığı çalışmada SA boyutlarının artmasının P dalga sürelerini ve dispesiyonunu artırdığını saptamışlardır.³⁴ SA hacmindeki hangi değişikliklerin SA un elektrofizyolojik özellikleri ve PDD nunu etkilediği günümüzde tam olarak açık olmasa da SA ebatlarındaki değişimin sağlıklı bireylerde P dalga sürelerini etkileyebileceği gösterilmiştir.³⁵

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamızdaki en önemli sınırlılık P dalga ölçümlerinin bilgisayar destekli ölçüm yerine mercek yardımıyla hesaplanmasıdır. Sol ventrikül diastolik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan Pulsed wave Dopler parametrelerinin, anemide de değişebilen kalp hızı ve yüklenme durumları gibi pek çok durumdan etkilendiği bilinmektedir. Fakat biz çalışmamızda diastolik fonksiyonu değerlendirirken yüklenme durumlarından kısmen bağımsız olan doku dopler parametrelerini de kullandık. Çalışmamızın bir diğer sınırlılığı da hasta sayımızın az olmasıdır.

Sonuç olarak anemi kalbin diastolik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Aneminin ciddiyetine paralel olarak kalbin sol ventrikül diastol sonu basınç ve sol atriyum çapının arttığı, diastolik doluş parametrelerinin ise uzadığı ve PDD nunun arttığı saptandı. Aneminin tedavi edilmesiyle ise diastolik fonksiyon parametrelerinde düzelmeye, sol kalp boşlukları çaplarında küçülme ve P dalga süreleri ve dispersiyonunda azalma saptandı.

KAYNAKLAR

1. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.
2. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296: 585-93

3. Varat MA, Adolph RG, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972;83:415-26.
4. Beard JL, Tobin BW, Smith SM. Effects of iron repletion and correction of anemia on norepinephrine turnover and thyroid metabolism in iron deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;193:306-12.
5. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:45-6.
6. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-8.
7. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *PACE* 2000;23:352-8.
8. Li Z, Hertervig E, Carlson J, Johansson C, Olsson SB, Yuan S. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2002;35:227-34.
9. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
10. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J* 2006;33:340-4.
11. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, et al. Adaptations of iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the beta blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol* 2002;2:1-6.
12. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K. Prolonged and fractioned right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:403-8.
13. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, et al. Electrophysiologic characteristics of dilated atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Intervent Card Electrophysiol* 1998; 2:181-6.
14. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increased age. *Circ Res* 1986; 58:356-71.
15. Shimizu W, Tsuchioka Y, Karakawa S, et al. Differential effect of pharmacological autonomic blockade on some electrophysiological properties of the human ventricle and atrium. *Br Heart J* 1994; 71:34-37.
16. Zipes DP. The seventh annual Gordan K. Moe lecture. Atrial fibrillation: from cell to bedside. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997;8:927-38.
17. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart Journal* 1998;135:733-8
18. Dilaveris PE, Stefanadis CI. P wave dispersion. A valuable non-invasive marker of vulnerability to atrial arrhythmias. *Hospital Chronicles* 2006;1:130-37
19. Duru M, Seyfeli E, Kuvandik G, Kaya H, Yalcin F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int J Obes* 2006;30: 957-61.
20. Guntekin U, Gunes Y, Tuncer M, Gumrukcuoglu HA, Kaya Y. The Effect of altitude on P-wave and QT duration and dispersion. *PACE* 2008;31:889-92.
21. Uyarel H, Ozdol C, Karabulut A, Okmen E, Cam N. Acute alcohol intake and P-wave dispersion in healthy men. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:289-93.
22. Caron MF, Song J, Ammar R, Kluger J, White CM. An evaluation of the change in electrocardiographic P-wave variables after acute caffeine ingestion in normal volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:145-8.
23. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Zipes D.P, Libby P. Bonow R.O, and Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*. Editors. 7 th ed. Philadelphia: 2005: 457-89.
24. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
25. Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992; 124:1516-23.
26. Şan M, Demirtaş M, Burgut R, Birand A. Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions in Patients With Sickle Cell Anemia. *Int J Angiol* 1998;7:185-7.
27. Gunduz H, Binak E, Arinc H, et al. The Relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction. *Tex Heart Inst J* 2005; 32:163-7.
28. Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105: 1503-8.
29. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger J. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P-wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1990; 26:497-502.
30. Yokusoglu M, Nevruz O, Baysan O, et al. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:397-402.
31. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, et al. Heart rate variability in patients with iron deficiency anemia. *Arq Bras Cardiol* 2009;92:368-71.
32. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89:724-30.
33. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96:2455-61.
34. Guntekin U, Gunes Y, Tuncer M, Gunes A, Sahin M, Simsek H. Long-term Follow-up of P-wave Duration and Dispersion in Patients with Mitral Stenosis. *PACE* 2008;31:1620-4.
35. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:497-502.